Über einen Fall von plasmazellulärem Myelom

(Ein Beitrag zur Klinik und Pathologie der multiplen Myelome)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

REINHARD JANSSEN
approb. Zahnarzt aus Geestemünde

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 3. 1940

Hamburg 1941

1941№44

Dekan: Professor Dr. med. Richard Greving
Referent: Professor Dr. med. Friedrich Specht

Dissertationsdruck A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstr. 16, Ruf 36 50 89

Im Schrifttum findet man zahlreiche Arbeiten, die sich mit allen strittigen Fragen bezüglich des Plasmozytoms befassen. Da nun das Plasmozytom allgemein als eine Unterart des Myeloms aufgefaßt wird, dürfte es angebracht sein, am Beginn dieser Arbeit zunächst auf das Myelom einzugehen und seine Besonderheiten in pathologischer sowie klinischer Hinsicht zu beschreiben.

Die Bezeichnung „Myelom" wurde von Virchow im Jahre 1863 für eine von ihm theoretisch für möglich gehaltene Geschwulstbildung, die von Knochenmarkszellen ausgeht, vorgeschlagen. Bis dahi fehlte es jedoch an sicheren Beobachtungen eines derartigen Gebildes. Den ersten tatsächlichen Fall beschrieb von Rustizky im Jahre 1873. Er nennt die Myelome tumorähnliche knotige Hyperplasien des Knochenmarks, die primär multipel auftreten und keine Organmetastasen verursachen, sondern auf das Skelettsystem beschränkt bleiben. Sie bestehen nach Ansicht v. Rustizkys aus den normalen Zellelementen des Knochenmarks und neigen zur Zerstörung der Knochensubstanz. Kahler gab im Jahre 1889 eine ausführliche Schilderung des klinischen Erscheinungsbildes der multiplen Myelome und stellte das Vorkommen der Bence-Jones'schen Eiweißkörper im Harn als besonders wichtig für die Diagnose hin. Auf Grund der Veröffentlichungen Kahler bezeichnet man heute das Krankheitsbild der multiplen Myelome vielfach als „Kahlersche Krankheit".

Makroskopisch ergibt sich bei allen bisher beschriebenen Sektionen im allgemeinen ein ähnlicher Befund. Charakteristisch ist das multiple Auftreten grauweißer bis gelblicher, seltener grauroter bis dunkelroter, knotiger Bildungen im Mark der Rumpf- und Schädelknochen, manchmal auch der Röhrenknochen. Diese Knoten heben sich von der Umgebung sehr gut ab. Die Farbe ist abhängig von dem Blutreichtum. Die Konsistens ist je nach dem Gehalt an Bindegewebsfasern weich- bis derbelastisch. Die Myelomknoten erreichen gelegentlich Hühnereigröße. Als Sitz bevorzugen sie die Wirbel, die Rippen, das Brustbein, das Schädeldach und die Beckenknochen, seltener die Gliedmaßen. Auf das Mark wirken sie verdrängend, auf Knochenbälkchen und Rinde rarefizierend. Die Rinde wird dabei pergamentdünn, der ganze Knochen infolgedessen biegsam. Oft werden Spontanfrakturen beobachtet. Diese knotige Form des Myeloms greift selten über das Knochensystem hinaus auf andere Organe über. Nur das Periost und die benachbarten Weichteile sind dann oberflächlich von Ausläufern der Knoten durchsetzt, wenn die Knochenrinde infolge des rarefizierenden Wachstums des Myeloms durchbrochen ist.

Wie schon erwähnt, nahm v. Rostizky an, daß die myelomatösen Wucherungen lediglich auf das Skelettsystem beschränkt blieben. Lubarsch u. a. fanden sie jedoch auch in der Leber, den Nieren und Tonsillen. Ob es sich hierbei um echte Metastasen bösartiger Geschwülste oder um den Ausdruck einer hyperplastischer Systemerkrankung des Hämapoetischen Apparates handelt, wird später noch zu erörtern sein.

An dem mikroskopischen Befund bezeichnete bereits v. Rostizky die Tatsache als typisch, daß in den Myelomknoten nichts zu finden sei, „was nicht auch im Knochenmark vorkommt". Das Myelom besteht also aus Zellen, die auch normalerweise im Knochenmark zu entdecken sind. Spätere Forschungen führten zu der Annahme von drei Grundformen, der myeloiden, der lymphozytären und der erythroblastischen Form, nach dem jeweiligen Ueberwiegen der einen oder anderen Zellform des Knochenmarks. Wie wir später sehen werden, unterscheidet Sternberg noch mehr Arten. Manche Forscher erwähnen die verschiedene Größe der Zellen, andere die deutlich wahrnehmbaren Zellabweichungen in ein und demselben Myelomknoten. Oft wird ein grobes oder auch feines Stroma beschrieben, welches zwischen den dicht gelagerten Myelomzellen liegen soll. In anderen Fällen wird jedoch der Mangel eines Zwischengewebes festgestellt. Auch wurden zahlreiche Blutgefäße sowie Blutungen aus denselben in die umgebenden Knotenzellen beschrieben (Ribbert). Hier und da wird von Nekrosen, in seltenen Fällen von Mitosen berichtet. Manchmal kommt es bei multiplen Myelomen zu Amyloidablagerungen. Als erster beschrieb Askanazy einen Fall von isolierter Amyloidose des Darmes bei Vorkommen von Myelozytomen. In einem anderen von Huter beobachteten Falle, bei dem es sich ebenfalls um ein Myelozytom handelte, gelangte das Amyloid außer im Darm auch im Muskel (Musculus seratus anterior) über den erkrankten Rippen sowie am Schultergelenk zur Beobachtung. Altmann und Donath konnten bei einem plasmazellulären Myelom im linken Oberschenkel gleichzeitig eine Amyloidsephrose und eine diffuse Amyloidose des Herzmuskels nachweisen. In all diesen Myelomfällen handelt es sich um eine allgemeine Amyloidose, bei denen die Tumorknoten selbst frei von Amyloid waren. Aber auch in den Tumorknoten wurde von H. Weber Amyloid festgestellt. Bei Auftreten des Amyloids in den Tumorknoten ist dasselbe stets um die Gefäße herum lokalisiert. Diese Beobachtung hat zu der Annahme geführt, daß das Amyloid nicht aus dem Organeiweiß, sondern aus dem Blut stammt (M. B. Schmidt). Der Nachweis im Blute ist jedoch niemals gelungen.

Verschiedentlich werden Fälle beschrieben, in denen das Amyloid von Fremdkörperriesenzellen umsäumt ist. Die Kerne derselben sind einmal haufenförmig, das andere Mal randständig, halbmondförmig in dem Protoplasma gelagert. Diese Fremdkörperriesenzellen werden von verschiedenen Forschern für die Rückbildung des Amyloids verantwortlich gemacht.

Die Art der Entstehung der Myelome liegt bisher noch im Dunkeln. Außer Vermutungen ist darüber noch nichts Sicheres bekannt. Man könnte annehmen, daß eine konstitutionell bedingte Disposition des Knochenmarks die Ursache wäre. Dafür würde jedenfalls das gelegentlich familiäre Auftreten des Myeloms sprechen (Stokvis-Kühn). In vielen

Fällen werden der Erkrankung vorausgegangene Traumen als Ursache erwähnt. (Versé). Das ist aber durchaus noch unbewiesen. Man muß vielmehr daran denken, daß die Krankheit bereits vorher bestanden hat und durch den Unfall erst in Erscheinung getreten oder in ihrem Verlauf beschleunigt worden ist. Wir wollen also mit v. Hecker, Thews, Deutschländer und Laeseke das Vorliegen eines Unfalles nicht als eigentliche Ursache, sondern vielmehr als auslösendes Moment für eine Verschlimmerung der bereits bestehenden Myelomkrankheit auffassen.

Die klinischen Erscheinungen der multiplen Myelome sind sehr mannigfaltig. Das Leiden kann lange Zeit bestehen ohne erkannt zu werden. Das hat seinen Grund darin, daß entweder in der ersten Zeit überhaupt keine Beschwerden auftreten, oder aber dieselben verkannt werden. Die Schmerzen, die gewöhnlich das erste Anzeichen sind, werden oft lange Zeit für Rheumatismus gehalten. Im Anfang treten sie nur bei körperlichen Anstrengungen auf, später genügen bereits geringere Bewegungen, wie Husten, Niesen usw. (Hallermann), um schwere Schmerzanfälle hervorzurufen. Im vorgerückten Stadium kann es auch bei völliger Ruhe zu qualvollen Schmerzen kommen. Nicht selten bleibt die Krankheit bis zum Tode unerkannt, besonders in Fällen, wo die Veränderungen im Knochenmark bereits sehr fortgeschritten, von außen aber nicht wahrnehmbar sind, da in diesen Fällen die Corticalis nicht durchbrochen und auch nicht aufgetrieben ist. Meistens treten jedoch spindelförmige oder halbkugelförmige Auftreibungen auf. Die Knochenrinde wird pergamentdünn. Ist dies in größerer Ausdehnung der Fall, so hat nicht selten der Patient selbst das Gefühl verminderter Festigkeit seiner Knochen. Sehr häufig kommt es zu Spontanfrakturen, wobei die leisesten Bewegungen schon den Anlaß geben können. Diese Brüche bei Myelomen zeigen im allgemeinen das Bestreben, rasch und sehr gut zu heilen, während im übrigen die Myelome kaum Anregung zur Knochenneubildung geben. (Henke-Lubarsch). Bei weitererAbnahme der Festigkeit der Knochen kommt es zu mannigfachen Verbiegungen und Verkrümmungen des Knochensystems. In erster Linie fallen Einsenkungen des Brustkorbes sowie des Brustbeines auf. Es werden Verkrümmungen der Wirbelsäule beobachtet, die eine allgemeine Verkürzung des Rumpfes bewirken, sodaß die Patienten an Körperlänge abnehmen.

Als Folge der Veränderungen an den Knochen werden manchmal neuralgische Beschwerden angegeben. Die Myelomknoten wuchern nicht selten von den Wirbelkörpern in die Zwischenwirbellöcher und drücken auf die hinteren Wurzeln der Nerven. Durch Druck auf das Rückenmarkt kann es zum Erlöschen der Reflexe, Lähmung der Beine, der Bauchmuskeln und der Blase kommen. Die Verkrümmungen und Brüche der Knochen können auch eine Schädigung der an ihnen verlaufenden Nerven bewirken. Die Folge ist lokale Abmagerung der im Versorgungsgebiet der betroffenen Nerven liegenden Muskelgruppen. v. Bomhard beobachtete bei einem Myelomkranken einen Herpes zoster. Dieser ist wohl als Folge der durch Druck der Knoten entstandenen Neuralgie aufzufassen; denn gerade bei Neuralgien tritt der Herpes zoster nicht selten auf.

Nonne ist der Ansicht, daß in manchen Fällen eine direkte Nervenschädigung durch die Toxidität der Bence-Joneschen Eiweißkörper,

wahrscheinlich auf dem Lymphwege erfolgt, zumal in seinem mit sekundären Rückenmarksdegenerationen einhergehenden Myelomfall eine Druckwirkung ausgeschlossen war.

Der Blutbefund ist nach Angabe der meisten Autoren uncharakteristisch. In fortgeschrittenen Fällen besteht zwar häufig eine Anämie, in anderen Fällen wurde jedoch bis zum Tode keine Abnahme des Hämoglobingehalts oder der Erythrozytenzahl beobachtet. (Wright, Bloch, Glaus). Jellinek glaubte daher dem Kahlerschen Symptomenkomplex als neuen Befund das normale Blutbild anreihen zu können. Und doch fanden Gluzinski und Reichenstein einmal Normoblasten, das andere Mal Megaloblasten im Blut. Auch findet man häufig eine deutliche Zunahme der Lymphozyten, die in dem von Voit und Salvendi beschriebenen Fälle sogar 60% erreichte. Gluzinski und Reichenstein stellten in ihrem Falle eine erhebliche Plasmazellämie fest. Häufig wird eine beschleunigte Blutsenkung, sowie eine verminderte Blutgerinnungsfähigkeit beobachtet.

Ein sehr wichtiges Symptom ist auch das Auftreten von Bence-Joneschen Eiweißkörpern im Urin der Myelomkranken. Diese gelangen beim Erwärmen des Harms auf 56° zur Ausfällung, lösen sich bei 100° wieder auf, um dann bei Abkühlung nochmals sichtbar zu werden.

Zwar werden die Bence-Joneschen Eiweißkörper — wie wir später noch sehen werden — auch bei anderen Krankheiten mit dem Harn ausgeschwemmt. Meistens jedoch findet man sie nur bei solchen Erkrankungen, die mit Schädigungen des Knochenmarks einhergehen, so auch bei der Myelomkrankheit. Im allgemeinen scheint die Bence-Jonesche Albuminurie an eine umfangreiche Ausbreitung der Krankheit gebunden zu sein (Matthias). So wäre es jedenfalls zu erklären, daß sie nicht in allen Fällen zur Beobachtung gelangt. Geschickter und Copeland stellten fest, daß in 50 bis 80% von 412 aus dem Schrifttum gesammelten Fällen der Bence-Jonesche Eiweißkörper auftrat.

Auch in den Myelomknoten selbst hat man ihn gefunden, (Abrikosoff und Wulff), besonders in solchen, die am meisten zur Zerstörung geführt hatten. Das spricht für die Annahme, daß die Bence-Joneschen Eiweißstoffe unmittelbar in den Tumorzellen entstehen. Tatsächlich sind die meisten Autoren der Meinung, daß die Entstehung solcher Eiweißstoffe durch die Auflösung von Knochen- und Markgewebe bedingt ist, und diese findet gerade im Bereich der Myelomknoten statt.

Nonne führt — wie bereits erwähnt, die Entstehung der B—J. Eiweißkristalle auf toxische Ursachen zurück. Auch versuchen Geschickter und Copeland das häufige Auftreten von Nierenschädigungen, meist in Form einer chronischen Nephritis, seltener als Nephrosen, durch Toxidität zu erklären. In 70% ihrer 425 gesammelten Fälle stellten sie eine Nierenveränderung fest. Wallgren nimmt sogar an, daß die Nieren in 100% der Fälle mit B—J. Eiweißausscheidung geschädigt sind.

Die Diagnose ist am Krankenbett nur schwierig zu stellen. Die Schmerzen werden häufig für rheumatisch gehalten. Die B—J. E. treten auch bei anderen Erkrankungen des Knochenmarks sowie der Knochen auf, so bei den Chondrosarkomen und den Endotheliomen, seltener bei Krebsmetastasen im Knochenmark. Dadurch wird der Wert des Nachweises der B—J. E. erheblich eingeschränkt. Immerhin muß man bei

gleichzeitigen starken Schmerzen an den verschiedensten Körperstellen und ausgeprägten Knochenveränderungen, Verkrümmungen, Einsenkungen und spontan entstandenen Brüchen bereits das Myelom mit in Betracht ziehen. Da diese Erscheinungen an den Knochen meist nicht durch die Inspektion festzustellen sind, so ist das Röntgenbild ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel. Es zeigt uns den Schwund der Knochenbälkchen, die Verdünnung der Rinde und das völlige Fehlen einer reaktiven Knochenneubildung, ferner kleinere Einbrüche, die ohne Röntgenaufnahme übersehen werden. Zur Sicherstellung der Diagnose dient die Probeexzision, doch kommt sie wohl vorwiegend für Geschwülste in Frage, die nahe an der Oberfläche liegen. Daher nimmt man neuerdings immer mehr die Sternalpunktion zu Hilfe, da gerade das Brustbein mit ziemlicher Regelmäßigkeit an der Krankheit beteiligt ist. (Schulten 1936, Skouge 1936). Kuthan bezeichnet die Sternalpunktion als den sichersten klinischen Nachweis des Myeloms. Nach Ferrata und Storti (1937) kann der radiologische Befund fehlen oder uncharakteristisch sein, und trotzdem ist die Diagnose mit Hilfe der Sternalpunktion möglich. Sie beschreiben einen Plasmozytomfall, bei dem ihnen die Diagnose gelang, obwohl alle Symptome fehlten. So ist es also möglich geworden, die Myelome schon in ihren Anfangsstadien zu erkennen.

Differentialdiagnostisch kommen chronisch-entzündliche Veränderungen sowie zystische Bildungen im Knochenmark in Betracht. Von ersteren unterscheidet sich das Myelom durch das bereits erwähnte Fehlen einer reaktiven Knochenneubildung. Letztere sind von einer deutlichen Schale umgeben, die beim Myelom fehlt, so z. B. das Sarkoma gigantozellulare. Bei der Ostitis fibrosa weist die Zystenbildung meistens mehrrere Buchten auf, beim Myelom hingegen ist das sehr selten der Fall. Die manchmal auftretenden Zysten nach traumatischen Blutungen im Knochenmark können im Röntgenbild zwar leicht Verwechslungen mit Myelomen geben, unterscheiden sich von diesen jedoch deutlich in klinischer Hinsicht. Ferner sind Carcinommetastasen in Betracht zu ziehen. Sie sind mit Sicherheit nur dann von den Myelomen zu trennen, wenn es gelingt, die Primärgeschwulst nachzuweisen. Im allgemeinen gibt die Röntgenaufnahme sehr gute Aufschlüsse, besonders am Schädel verursachen die Myelome kleinere und größere, lochartige, wie ausgestanzt wirkende Knochenschäden, während die bei Krebsmetastasen auftretenden größeren Herde ineinander überfliessen und verwachene Struktur oder große Aufhellungen erkennen lassen. Die Osteomalacie unterscheidet sich von den Myelomen dadurch, daß bei ihr die Schädelknochen von Veränderungen freibleiben.

Die Prognose der multiplen Myelome ist durchaus ungünstig. Die Krankheit führt in 100% der Fälle zum Tode. Die Verlaufsdauer ist sehr verschieden. Gewöhnlich beträgt sie einhalb bis eineinhalb Jahr. Davon abweichend kommen aber sowohl Fälle mit akutem als auch solche mit chronischem Verlauf vor. Marchand beschreibt einen Fall, der bereits 6 Wochen nach Erkennung der Krankheit tödlich endete. Im Falle Gluzinski und Reichenstein dauerte die Krankheit 6 Jahre. Von multiplen Myelomen werden im allgemeinen Leute vorgerückten Lebensalters, von diesen überwiegend Männer, befallen.

Wegen der ungünstigen Prognose ist die Behandlung der multiplen

Myelome vorwiegend symptomatisch. Es kommen in erster Linie schmerzlindernde Mittel in Frage. Wegen der Gefahr spontaner Brüche ist äußerste Schonung angezeigt. Bei Formveränderungen der Knochen sowie bei Brüchen sind chirurgische Maßnahmen am Platze. In vielen Fällen wird durch Röntgenstrahlen sowie durch Radium einstweilige Besserung erzielt. Schließlich sei noch an intravenöse Einspritzungen von Redoxon-Calcium erinnert, die eine ausgezeichnete Wirkung bezüglich der Knochenneubildung entfalten sollen.

Leichter und erfolgversprechender ist die Behandlung bei solitären Myelomen, bei denen es sich meistens um Plasmozytome handelt. Hier ist eine operative Entfernung meist sehr leicht möglich. Rezidive treten bei Opferung von genügend gesundem Gewebe kaum auf.

Eine Unterart des Myeloms ist das Plasmozytom. Die Unterteilung des Myeloms hat man nach der zytologischen Verschiedenheit der einzelnen Myelome getroffen. Tatsächlich überwiegt im Parenchym bald die eine bald die andere Zellenart. Wallgren u. a. halten jedoch nicht den Aufbau des Myeloms aus einer bestimmten Zellart, sondern das Vorkommen aller unreifen Bestandtteile des Knochenmark für das Wesentliche eines Myeloms. Wallgren ist der Meinung, daß es vom Zufall abhängig sei, ob ein Fall zu der einen oder anderen Unterart des Myeloms zu zählen sei. Daher schlägt er vor, nur von Myelomen zu sprechen und auf eine weitere Unterteilung zu verzichten. K. Apitz zieht das Vorkommen von myelozytären, erythroblastischen und lymphozytären Myelomen in Zweifel. Er nimmt an, daß beim Myelom stets eine Tendenz der abwegigen Zelldifferenzierung vom Myeloblasten bis zur Plasmazelle vorhanden ist. Die einzelnen Typen der Myelome hält er für die verschiedenen Differenzierungsgrade. Immerhin läßt sich in den verschiedenen Myelomen meist ein deutliches Ueberwiegen einer einzigen Zellart feststellen. Diese Tatsache berechtigt uns entgegen den im Schrifttum weit auseinandergehenden Meinungen über die Nomenklatur und Einteilung der Myelome doch, Unterarten zu unterscheiden.

Die Einteilung der Myelome von Sternberg hat heute wohl allgemeine Gültigkeit erlangt. Sie sei daher kurz aufgeführt:

1) Das erythroblastische Myelom (Erythroblastom). Es besteht aus großen Hämoglobin- und kernhaltigen Zellen von der Art der Megaloblasten. Einen derartigen Fall beschrieb als erster Ribbert im Jahre 1904. Später veröffentlichte Frobröese einen Fall mit einer ausführlichen histologischen Beschreibung, der die letzten Zweifel an dem Bestehen eines Erythroblastoms beseitigt haben dürfte.

2) Das myeloblastische Myelom. (Myeloblastom). Bei diesem Tumor besteht das Parenchym aus Zellen von der charakteristischen Eigenschaft der ungekörnten Vorstufen der Myelocyten, d. h. der Myeloblasten. Bezeichnend für diese Zellart ist der positiveAusfall der Oxydase- Reaktion.

3) Das myelocytäre Myelom (Myelocytom). Hier finden sich im mikroskopischen Bilde massenhaft Myelozyten oder deren Vorstufen. Sie ergeben wie die Myeloblasten positive Oxydasereaktion.

4) Das lymphozytäre Myelom (Lymphozytom), bestehend aus kleinen runden Zellen, deren Kerne fast das gesamte Protoplasma ausfüllen. Diese Zellen muten durchaus als Lymphozyten an.

5) Das Plasmazelluläre Myelom (Plasmozytom), das aus Plasmazellen besteht und mit dem Lymphozytom verwandt ist.

Die letztgenannte Art des Myeloms, das Plasmozytom, wird uns in dieser Arbeit näher beschäftigen.

Die erste Beschreibung eines Plasmozytoms aus dem Jahre 1900 verdanken wir Wright. Die Bezeichnung „Plasmozytom" wurde jedoch erst 1904 von R. Hoffmann geprägt und auch für den Fall von Wright angewandt. In den folgenden Jahren wurde dann eine ganze Reihe von Plasmozytomen beschrieben. Aus all diesen Veröffentlichungen geht hervor, daß das Plasmozytom eine Art Geschwulst ist, dessen Parenchym aus Plasmazellen besteht. Die Plasmazellen sind zuerst von Unna und Marschalko und später von Schaffer und Joannovics geschildert worden. Nach diesen Autoren hat die Plasmazelle einen runden Leib, der jedoch bei dichter Lagerung auch polyedrische Form annimmt. Das Protoplasma ist diffus im Zelleib verteilt und hat keine Körnelung. Der verhältnismäßig kleine, runde Kern liegt exzentrisch. Das Chromatim ist mehr oder weniger radspeichenförmig angeordnet, je nachdem, wie weit sich die Zellen zu Plasmazellen differenziert haben. Manche Zellen haben zwei Kerne. Diese liegen dann an entgegengesetzten Zellpolen. Die Kerne besitzen ein bis drei Nucleolen und sind von einem hellen perinuclären Hof umgeben. Das Protoplasma ist stets stark basophil und färbt sich mit der Unna-Pappenheimischen Färbung rot, der Kern dunkelgrün. Mit polychromem Methylenblau färbt sich das Protoplasma blaßblau und der Kern dunkelblau. Bezeichnend für die Plasmazellen ist der negative Ausfall der Oxydasereaktion.

Nach der früheren Ansicht von Unna entstehen die Plasmazellen aus Bindegewebszellen. Heute wird jedoch von den meisten Autoren die Abstammung der Plasmazellen von den Lymphozyten und deren Vorstufen, den Lymphoblasten zugegeben. Für diese Anischt spricht auch die Beobachtung von Schridde, der die für die Lympozyten charakteristischen Altmannschen Granula auch im perinucleären Hof der Plasmazellen nachgewiesen hat. Die Umwandlung der Lymphozyten des Knochenmarks in Plasmazellen soll nach Schridde besonders häufig bei Menschen im vorgerückten Alter zu beobachten sein.

Das Plasmozytom ist eine verhältnismäßig selten vorkommende Erscheinung, und es herrschen darüber noch manche Unklarheiten. Daher ist es wohl angebracht, auch heute noch neue Fälle zu veröffentlichen. Diese Arbeit soll, soweit das bei einem einzelnen Falle möglich ist, einen Beitrag zur Kenntnis der Klinik und Pathologie, sowie zur kritischen Betrachtung des Plasmozytoms liefern.

Aus der Krankengeschichte des hier zu schildernden Plasmozytomfalles ist folgendes von Wichtigkeit:

Der 65jährige Patient A. St. gibt auf Befragen an, daß er bereits vor 10 Jahren in der Univ.-Klinik für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkrankheiten zu Erlangen in Behandlung gewesen sei; damals habe man ein Plasmozytom in der Nase festgestellt; dieses sei durch Röntgenbestrahlung zum Verschwinden gebracht worden; seit einem Jahre habe er jedoch ständig an Gewicht abgenommen. Jetzt klagt der Kranke über Ohrlaufen und ständiges Klopfen im rechten Ohr.

Bei oberflächlicher Betrachtung des Patienten fällt einem sofort auf, daß er sehr mager ist. Die Haut ist trocken und blaß. Der Kranke zittert vor Aufregung ständig am ganzen Körper.

Eine eingehendere Untersuchung ergibt gleich hinter dem rechten Naseneingang derbe rote Tumormassen, die fast die ganze rechte Nasenhöhle ausfüllen. Nur am Nasenboden kann man noch bis zum Nasenrachenraum vorbeisondieren. Die untere Muschel scheint ganz zum Tumor umgewandelt zu sein. Hier führt eine vorsichtige Sondierung gleich zu einer starken Blutung. Bei geöffnetem Munde sieht man am weichen Gaumenbogen kirschgroße, dunkelrote Tumoren sitzen. Das hintere Ende des Nasentumors überragt frei nach unten und hinten den Gaumenbogen. Auf der hinteren Rachenwand zieht links ein bleistiftdicker Tumorstrang bis zur halben Mandelhöhle herab. Aus dem rechten Ohr quillt rahmiger, geruchloser Eiter hervor, doch hat der Kranke keine Schmerzen. Der Gehörgang ist mit rotgranulierenden Massen ausgefüllt. Nach Vornahme einer Spülung wird eine deutliche Senkung der oberen Wand des Gehörgangs erkennbar. Dadurch erscheint derselbe nur als schmaler Spalt, das Trommelfell ist nicht sichtbar. Der Kranke hört auf dem rechten Ohr nur Umgangssprache auf 0,2 m. Hinter dem linken Ohr sitzt unter der Haut ein fluktuierender Tumor von der Größe eines Fünfmarkstücks. Die Kopfschwarte ist an dieser Stelle leicht vorgewölbt, der Knochen darunter ist fühlbar angefressen. Am Rande der Geschwulst fühlt man deutlich einen Knochenabsatz. Im Bereich des Tumors zeigt die Röntgenaufnahme eine entsprechende Aussparung im Knochen.

Die Röntgenaufnahme zeigt beiderseits leichte Hemmung der Pneumatisation. Auf der linken Seite ist das Zellsystem unregelmäßig. Es besteht dort eine größere Spitzenzelle und keine deutliche obere Abgrenzung des Zellsystems nach dem durch den Tumor bedingten Knochendefekt. Auf der rechten Seite ist eine Verschattung zu sehen. Der Sulcusverlauf ist kaum erkennbar, und besonders in seinem Bereich finden sich, vornehmlich hinten und oben, Andeutungen von Zellgrenzen. Die Verwaschungen der Zellgrenzen sind wahrscheinlich auf Einschmelzungsprozesse zurückzuführen.

Außer den Tumoren in der Nase, im Rachen, im rechten Ohr und am linken Warzenfortsatz ergeben sich bei einer in der chirurgischen Klinik vorgenommenen Röntgenaufnahme des rechten Kniegelenks Herde am Tibiakopf und an der Patella.

An Hand von zwei Probeexzisionen wird die Diagnose „Plasmozytom" sichergestellt. Es zeigen sich bei dem dichtzelligen Gewebe die typischen Merkmale der Plasmazellen. Besonders die Methylgrün-Pyroeinfärbung nach Unna-Pappenheim führt zu einem sehr schönen positiven Ergebnis. Hierüber wird später noch zu sprechen sein.

Die Herde in der Nase und im Rachen müssen operativ entfernt werden. Der Tumor der Nase wird von vorn mit Schneideinstrumenten und Glühkauter bis zur Mitte abgetragen. Dabei stellt es sich heraus, daß er in einer Fläche von der Größe eines Pfennigs mit dem Septum verwachsen war, jedoch von der unteren Muschel ausging, die gänzlich zum Tumor umgewandelt ist. Dann wird das hintere Ende der unteren Muschel mit Schlinge und Conchotom entfernt. Darauf ist die Nase frei. Die Entfernung des kleinapfelgroßen, harten Rachentumors, der in einer

zweimarkstückgroßen Fläche vorwiegend auf der linken Seite fest mit der Rachenhinterwand verwachsen ist, gelingt leicht nach lokaler Infiltrationsanaesthesie mit der Tonsillektomieschlinge. Der bleistiftförmige Tumor links erweist sich als flottierendes Gebilde, das mit nur ganz dünnem Stil links der Mitte von der hinteren Wand des Nasenrachenraums herabhängt.

Nach Entfernung sämtlicher Tumormassen aus Nase und Rachen und nach Ablauf von 10 Tagen wird der Kranke zur Röntgenbestrahlung in die Univ.-Frauenklinik überwiesen. Es werden die linke Wangengegend, das linke Supraclaviculargebiet und die rechte Wangengegend an verschiedenen Tagen bestrahlt:

Am 6. 5. 1939 werden auf die linke Wangengegend aus 68cm F. H. A. 100% der H. E. D. gegeben.

8. 5. 1939: Das linke Supraclaviculargebiet einschließlich dem hinter dem linken Ohr gelegenen Tumor wird aus 70 cm F. H. A. mit 100% der H. E. D. bestrahlt.

9. 5. 1939: Der Kranke erhält ein Feld auf die rechte Wangengegend bei 72 cm F. H. A. und wieder 100% der H. E. D.

13. 5. 1939: Verabreicht wird aus 72 cm F. H. A. ein Supraclavicularfeld rechts von 100% der H. E. D.

20. 7. 1939: Die rechte Gesichtshälfte wird aus 66 cm F. H. A. bei einer Feldgröße von 11×13 cm mit 100% der H. E. D. bestrahlt.

21. 7. 1939: Von der linken Gesichtshälfte aus werden korrespondierend aus 65 cm F. H. D. bei einer Feldgröße von 8×10 cm 80% der H. E. D. appliziert.

2. 7. 1939: Das rechte Supraclaviculargebiet wird aus 65 cm F. H. A. bei einer Feldgröße von 8×13 cm mit 100% der H. E. D. bestrahlt.

Nach Operation und erster Bestrahlungsserie erholt sich der Kranke auffallend. Die Beschwerden am rechten Ohr, sowie das Klopfen und die Absonderung werden geringer. Zwar ist die Nasenschleimhaut von der Bestrahlung noch einige Tage sehr trocken und mit Borken bedeckt, doch sind die Tumorreste, besonders hinter dem linken Ohr stark zurückgegangen.

Knapp fünf Wochen nach der Einlieferung hat sich der Zustand des Patienten soweit gebessert, daß er in seine Heimat entlassen werden kann. Er wird jedoch aufgefordert, sich von Zeit zu Zeit zur Nachuntersuchung einzustellen.

Nach weiteren sieben Wochen hat die Erholung des Kranken bedeutende Fortschritte gemacht. Er hat 14 Pfund zugenommen. Nase und Rachen sind frei von Beschwerden. Die Absonderungen des rechten Ohres haben aufgehört. Die rechte und linke Gesichtshälfte, das rechte Supraclaviculargebiet und das rechte Knie werden nochmals bestrahlt. Darauf wird der Kranke auf sieben Wochen nach Hause entlassen. Nach Ablauf dieser Frist ist das allgemeine Befinden des Patienten sehr gut, so daß weitere Maßnahmen nicht mehr erforderlich scheinen.

Die vom Pathologischen Institut angefertigten Präparate wurden von mir eingesehen. Danach kann ich den offiziellen mikroskopischen Untersuchungsbefund folgendermaßen ergänzen:

Das Gewebe zeigt einen tumorartigen Bau. Die Zellen sind sehr dicht nebeneinander gelagert. In manchen Bildfeldern läßt sich undeutliche

reihen- oder kettenförmige Anordnung erkennen. An anderen Stellen findet man wieder eine mehr regellose Lage. Die Zellen sind im allgemeinen gleich groß und färben sich mit der gleichen Intensität. Die Form ist infolge ihrer dichtgedrängten Lage nicht einheitlich. Es kommen rundliche, birnförmige und polyedrische Zellen vor.

Das Protoplasma färbt sich mit Hämatoxilin-Eosin-Färbung blaßrosa mit etwas violetter Tönung, der Kern dunkelblau. Das Protoplasma läßt bei starker Vergrößerung an einzelnen Stellen nur mit Mühe eine angedeutet wabige Struktur erkennen, die jedoch in den meisten Fällen nicht sichtbar ist. Der Kern ist im Verhältnis zum Zelleib ziemlich klein, von runder Gestalt und liegt fast ohne Ausnahme exzentrisch. Dabei ist er jedoch nicht ganz an den Rand der Zelle gedrückt, sondern auch da, wo er der Zelloberfläche am nächsten liegt, noch durch einen schmalen Protoplasmasaum von dieser getrennt. Um den Kern herum sieht man fast immer eine schmale helle Zone, den perinucleären Hof. Das Chromatim ist zur Hauptsache wandständig, an der Peripherie des Kerns gelagert. Der Rand des Kerns imponiert dadurch als feiner dunkler Saum. Von diesem Saum aus laufen radspeichenförmige Chromatimausläufer nach der Mitte zusammen, so daß die Anordnung des Chromatims an ein Wagenrad erinnert. Diese Struktur ist am deutlichsten bei den Zellen zu sehen, die am weitesten ausdifferenziert sind. Selten hat eine Zelle zwei Kerne, die dann an entgegengesetzten Zellpolen liegen. Mitosen sind in unserem Falle verhältnismäßig zahlreich. Bei diesen ist das Chromatim bedeutend intensiver blau gefärbt als bei den übrigen Zellen. Die radspeichenförmige Chromatimanordnung geht bei den Kernteilungsfiguren verloren. Bei den Monastern ist das Chromatim, mit der mittleren Vergrößerung gesehen, stabförmig angeordnet. Mit der stärksten Vergrößerung erkennt man andeutungsweise eine Schleifenstruktur. Bei den Diastern ist eine Chromatinstruktur schon kaum mehr zu erkennen. Zell- und Kernatypien sind nur wenig aufzufinden. Zwischen den Knotenzellen sieht man nur spärliche Bindegewebszüge. Gefäße sind jedoch reichlich vorhanden. Ihre Wandungen sind sehr dünn. Sie sind teils mit Blut, teils mit Serum gefüllt. An manchen Stellen findet man Blutungen, die sich mit Hämatoxilin-Eosin dunkelrot färben. In anderen Gesichtsfeldern sieht man ödematöse Quellungen. Ihre Farbe ist zartrosa. Die Tumorzellen sind außen von einem normalen Epithel überzogen, an denen sich nichts besonderes entdecken läßt. Eisen konnte in der Geschwulst nicht nachgewiesen werden, auch Amyloid sowie Fremdkörperriesenzellen wurden nicht gefunden. Die Methylgrün-Pyroninfärbung nach Unna-Pappenheim hatte ein sehr schönes positives Ergebnis. Dabei traten alle morphologischen Merkmale der Plasmazellen noch deutlicher in Erscheinung.

Daß es sich in unserem Falle um ein plasmazelluläres Myelom handelt, kann nach dem Ausfall der mikroskopischen Untersuchung wohl kaum bezweifelt werden. Es wurden alle typischen Eigenschaften der Plasmazellen gefunden, so der exentrisch gelegene Kern mit dem perinucleären Hof, die deutliche radspeichenförmige Chromantinanordnung und der positive Ausfall der Unna-Pappenheimschen Färbung. Die Forderung, daß die Myelome sich aus den normalen Knochenmarkselementen zusammensetzen müssen, ist durch den Aufbau aus einwandfrei erwie-

senen Plasmazellen erfüllt. Der Einordnung des vorliegenden Falles unter die Plasmocytome sethen also keine Bedenken entgegen.

Es ist fast überflüssig zu erwähnen, daß es sich hier um ein multiples Auftreten des plasmazellulären Myeloms im Rahmen der Kahlerschen Krankheit handelt. Das gleichzeitige Erscheinen von Herden in der Nase, am weichen Gaumen, an der hinteren Rachenwand, sowie am linken Schläfenbein, ferner am Tibiakopf und an der Patella läßt an dem Bestehen einer Kahlerschen Krankheit keinen Zweifel aufkommen.

Es werden im Schrifttum auch solitäre Myelome angegeben, und diese sollen gerade unter den Plasmocytomen sehr häufig sein, doch läßt sich die Diagnose „solitäres Myelom" mit Sicherheit erst bei der Sektion stellen. Selbst wenn der vorliegende Fall klinisch nur einen einzigen Herd aufweisen würde, so könnte sich bei einer späteren Sektion gar zu leicht herausstellen, daß noch mehr Herde vorhanden sind. Da nun in unserem Falle bereits vor zehn Jahren zum ersten Male ein Plasmocytom in der Nase beobachtet wurde, so dürfte er unter allen mutliplen Myelomfällen die längste Verlaufsdauer aufzuweisen haben, vorausgesetzt, daß es sich damals bereits um ein multiples Auftreten von Plasmocytomknoten gehandelt hat. Wahrscheinlicher ist aber, daß vor zehn Jahren ein solitäres Plasmocytom bestanden hat, welches durch Röntgenbestrahlung zum Verschwinden gebracht wurde. Die Heilungsaussichten sind ja beim solitären Myelom nicht ungünstig. Es mag bei dem Patienten eine konstitutionell bedingte Bereitschaft des Knochenmarks zur Myelomkrankheit vorliegen, der er nun wieder zum Opfer gefallen ist; denn als Rezidiv kann man das neuerliche Auftreten der Knoten nach zehn Jahren wohl kaum auffassen.

Der hier beschriebene Fall ist unschwer von den lokalen Granulationsplasmocytomen abzusondern. Diese treten einzeln und besonders an einigen Schleimhäuten auf. Sie entstehen nach Ansicht der meisten Autoren infolge chronischer lokaler Entzündungsreize. Als solche können kariöse Zähne, schlecht sitzende Füllungen und Prothesen sowie das Kauen von Tabak usw. in Betracht kommen. Der Häufigkeit nach stellt H. Voegt bei diesen Plasmocytomen diejenigen der Conjunctiva an die erste Stelle (bisher 100 Fälle). Dann folgen die Plasmocytome der oberen Luftwege, der Nase, ihrer Nebenhöhlen und des Rachens. Davon sind bisher etwa 30 Fälle bekannt. Je ein Fall von einem Plasmocytom der Gaumenmandel wurde von Oppikofer und Michele Geazitti beschrieben. Seltenere Lokalisationen sind Zahnfleisch (4 Fälle), Zunge (1 Fall von Rigoletti), Dünndarm, Wurmfortsatz, Samenstrang, Harnblase, Haut, Pleura, Mamma, Ovar usw. (je ein Fall).

Derartige Erscheinungen sind von den plasmazellulären Wucherungen des Knochenmarks grundsätzlich zu unterscheiden. Daß unser Fall mit dem erwähnten Granulationsplasmozytom nicht zu verwechseln ist, geht eindeutig aus dem multiplen Auftreten der Herde hervor. Selbst die Veränderungen der Nasenschleimhaut nehmen ihren Ursprung von der knöchernen lateralen Nasenwand. Als schlagendster Beweis für den myelogenen Ursprung dürfte das gleichzeitige Bestehen von Herden in der Tibia, der Patella und im linken Warzenfortsatz anzusehen sein. Es kann also als einwandfrei gelten, daß der vorliegende Fall eine Kahlersche Krankheit darstellt und von den lokalen Plasmozytomen scharf zu

trennen ist. Schwieriger ist die Frage zu beantworten, in welche Gruppe von Krankheiten die Myelome und damit die Plasmozytome einzureihen sind. Handelt es sich um echte Geschwülste oder um eine Systemerkrankung des hämopoetischen Apparates? Manche Eigenschaften der Myelome sprechen für die Zugehörigkeit zu den echten bösartigen Geschwülsten, andererseits stehen sie jedoch auch den leukämischen Erkrankungen sehr nahe.

Die Ansicht von der echten Geschwulstnatur der Myelome wird in erster Linie von Ribbert, Froboese und Hoffmann vertreten. Für diese Theorie ließe sich in erster Linie das infiltrierende und destruierende Wachstum mancher Mylome anführen. Oft bleiben die Herde nämlich nicht auf dasKnochenmark beschränkt, sondern greifen nach Zerstörung der Knochenrinde auf das Brustfell, das Mediastinum, die Hirnhäute usw. über. Zu dieser Frage wird von der anderen Richtung, nämlich von Pappenheim, Lubarsch, E. Fränkel und Kauffmann, die die Myelome als eine hyperplastische Erkrankung des hämapoetischen Apparates auffassen, die Tatsache geltend gemacht, daß auch bei manchen Fällen von Leukämie ein aggresives Wachstum beobachtet worden sei; da man aber an dem Systemcharakter der Leukämien nicht zweifle, so könne man auch das infiltrierende Wachstum bei den Myelomen nicht als durchschlagenden Beweis für die Geschwulstnatur werten.

Als weiteres Argument für die Auffassung der Myelome als echte bösartige Geschwülste wird die Bildung von Metastasen angeführt. Man erklärt sich dadurch die Multiplizität der Myelome. Diese Annahme ist aber nur dann berechtigt, wenn es gelingt, die Primärgeschwulst festzustellen. In unserem Fall ließe sich die Primärgeschwulst in der Nase vermuten, die bereits vor 10 Jahren zum ersten Male auftrat. Tatsächlich hat man nun oft unter den vielen Knoten einen von besonderer Größe gefunden, den man für die Primärgeschwulst hielt. Auch fand man nicht selten Einbrüche von Knotenzellen in die Blutgefäße, eine Erscheinung, die eine Absiedlung von Tochterherden auf dem Blutwege vermuten lassen könnte. Auch sogen. Organmetastasen wurden verschiedentlich beschrieben. So fand man myelomatöse Wucherungen in Milz, Leber, Nieren, Lymphdrüsen, Ovarien, Hoden, Tonsillen, Magenserosa, Haut u. a. (Kauffmann 1938). Kreuzer fand einen Myelomknoten in der Medulla spinalis. Kauffmann beschrieb vereinzelte Knoten in der Leber eines Myelomkranken.

Gegen diese Auffassung der Organmetastasen wendet die Gegenrichtung ein, daß auch bei der hyperplastischen Leukämie und bei der Pseudoleukämie einige innere Organe von Bildungen befallen werden, die den Knochenmarksherden gleichen. Diese Herde werden von den meisten Autoren auf eine autochthone Entstehung zurückgeführt. Man denkt hier in erster Linie an eine myeloide Metaplasie. Auch für die Multiplizität der auf das Knochenmark beschränkten Herde wird die Annahme von Metastasen von den meisten Forschern nicht geteilt. Man ist vielmehr der Meinung, daß die Myelomknoten primär multipel, d. h. gleichzeitig an verschiedenen Stellen des Marks entstehen, und man verharrt auf dem Standpunkt, daß es sich bei den Myelomen um eine Systemerkrankung des Blutbildenden Apparates handelt.

Außer diesen extremen Auffassungen nehmen einige Autoren eine andere Stellung ein. Bereits 1885 sprach Zahn von einer aleukämischen Myelose bzw. von einer myelogenen Pseudoleukämie. Er hielt also die Myelome für Formen der Aleukämie, da bei den Myelomen die für das Knochenmark charakteristischen Knoten in denselben inneren Organen auftreten, die auch bei der hyerplastischen Leukämie und der Pseudoleukämie so oft in ähnlicher Weise befallen werden. Auch Hart, E. Fränkel u. a. halten die Myelomkrankheiten für eine Art Aleukämie mit vorwiegend rein medullärer Lokalisation. Nach Sternberg sind die Myelome Analoga der leukämischen Myelosen und daher nicht zu den echten Geschwülsten zu zählen. Lunghetti ist der Ansicht, daß das zuerst rein hyperplastische Myelom später einen mehr neoplastischen Charakter annehmen kann. Er nimmt damit einen mehr vermittelnden Standpunkt ein zwischen den extremen Auffassungen der Myelome als echte Geschwülste einerseits und als Systemerkrankung des blutbildenden Apparates andererseits. Schließlich sei Harwitz erwähnt, der einige Fälle mit typischem Myelombau und Organmetastasen als Myelosarkome bezeichnete. E. Kauffmann ist jedoch der Ansicht, daß man die Myelome wegen der gelegentlich auftretenden Organmetastasen werder zu den echten Geschwülsten rechnen, noch von den eigentlichen Myelomen auch nur abrücken darf. Von den Myelosarkomen trennt er die Myelome durch den wesentlichen Unterschied der Zellformen bei dem Myelosarkom gegenüber einer auffallenden Gleichartigkeit derselben bei Myelomen.

Der hier beschriebene Einzelfall kann zu dem Streit der Meinungen keine entscheidende Klärung bringen. Dazu wäre es nötig, die gesamten bisherigen Fälle sowie die hinzukommenden Ergebnisse einer eingehenden Sichtung zu unterziehen.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde ein neuer Fall eines multiplen Myeloms von der Art eines Plasmocytoms beschrieben. Gleichzeitig wurde der heutige Stand der Forschungen auf dem Gebiete der multiplen Myelome in pathologischer und klinischer Hinsicht erörtert.

Im hier behandelten Falle ergaben die klinischen Untersuchungen Herde in der Nase, im Nasen-Rachenraum, im Ohr, im linken Warzenfortsatz, sowie im rechten Tibiakopf und in der Patella. Weitere Herde dürften erst nach dem Tode des Patienten bei einer Sektion festgestellt werden können. Die Probeexision ergab die einwandfreie Diagnose „Plasmocytom". Die Bence-Jonesche Eiweißprobe wurde nicht vorgenommen. An dem Verlauf der Krankheit ist das bereits vor 10 Jahren beobachtete Plasmocytom der Nase sowie der bisher glänzende Heilerfolg hervorzuheben, wenn — wohl letzterer auch nur vorübergehend sein dürfte. Die Streitfrage, ob die Myelome zu den echten bösartigen Geschwülsten zu zählen sind, oder ob sie eine Systemerkrankung des hämapoetischen Apparates darstellen, kann durch den hier geschilderten Einzelfall nicht geklärt werden.

Am Schlusse der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. F. Specht für die liebenswürdige Ueberlassung des Themas, sowie Herrn Dr. Schmidt vom Pathologischen Institut für die mir erteilte Hilfe bei der mikroskopischen Untersuchung ergebenst zu danken.

SCHRIFTTUM

Abrikosoff, A. und Wullf, F: Zbl. Path. 40 S. 247 (1927)
Altmann und Donath, F.: Wien. Kl. Wochenschr. (1927) S. 474
Apitz, K.: Virch. Arch. 300, S. 113 (1937)
Askanazy: Vhdl. d. D. Pathol Ges. (1904)
Bloch, B.: Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. 99
Deutschländer, C.: Monatsschr. f. Unfallheilk. 38, S. 506
Fränkel, E.: Verh. d. D. Path. Ges. (1913)
Ferrata A. und Storti, E.: Münch. Med. Wschr. (1937) Nr. 10
Froboese: Virch. Arch. 222, S. 291 (1916)
Geschickter und Copeland: Arch. of Surg. Bd. 16, Nr. 4 (1928)
Glaus A.: Virch. Arch. 223, S. 301
Gluzinsky und Reichenstein: Wiener klin. Wschr. 1906
Hallermann, W.: D. Arch. f. klin. Med. Bd. 165, S. 57 (1929)
Hecker, v. H. und Thews W.: Röntgenpraxis 11, S. 304 (1939)
Henke-Lubarsch: Handb. d. spez. path. Anatomie Anat. u. Hist. I, S. 90; 1/2 S. 1057 (1927)
Henning: D. Med. Wschr. (1935) S. 1543
Herxheimer-Schmaus: Grundr. d. path. Anat. S. 334 (1932)
Hoffmann, R.: Zieglers Beitr. 35 (1904)
Jellinek, E.: Virch. Arch. Bd. 177 S. 96 (1904)
Joannovics, G.: Zbl. Path. 20, S. 1011 (1909)
Kahler: Prager Med. Wschr. (1889)
Kauffmann, E.: Lehrb. d. spez. path. Anat. S. 1206 (1938)
Kuthan, St.: D. Med. Wschr. (1939), 1 S. 892
Laeseke: Arch. Klin. Chir. 149 S. 123
Marschalko, v. Th.: Zb. Pathol. 10 S. 851 (1899)
Matthias, E.: Bruns Beitr. f. klin. Chir. 161 S. 121
Marchand: bei Hallermann im D. Arch. f. klin. Med. 165 S. 57 (1939)
Nonne: Arch. f. Dermatol. u. Syph. 131 (1921)
Pappenheim A.: Virch. Arch. 169 S. 372 (1902)
Pirner, F.: Inaug. Diss. München (1936)
Ribbert, H.: Geschwulstlehre S. 252
— Zbl. Pathol. 15 S. 337 (1904)
Rigoletti, L.: Zbl. Pathol 65 S. 336 (1936)
Rustizky v. J.: D. Zeitschr. f. Chir. 3, (1873) S. 162
Schaffer, J.: Zbl. Pathol. 20, S. 1009 (1909)
Schmidt, M. B.: in Henke-Lubarsch, Handb. d. spez. path. Anatomie u. Histol. (1927) S. 1057

Schridde, H.: Zieglers Beitr. 41 S. 223 (1907)
Schulten, H.: M. M. Wschr. (1936) Nr. 16, S. 642
Skouge, E.: M. M. Wschr. (1936) S. 1382
Stadler, L.: Fol. haemat. (Lpz.) 61, S. 353 (1939)
Sternberg, C.: Handb. d. spez. Path. u. Hist. 1, S. 1 (1926)
— Ergebnisse der allg. Pathol. Jahrg. IX, Abt. 2, S. 451
Versé, M.: Zbl. Path. 23, S. 437 (1912)
Voegt, H.: Virch. Arch. 302, S. 497 (1938)
Wallgren, A.: Virch. Arch. 232, S. 381
Weber, H.: Zieglers Beitr. 86, S. 1 (1931)
Wright, J.: Hopk. Hosp. Rep. 9 (1900)
Zadeck-Lichtenstein: Fol. haemat. (Lpz.) 45, 960 (1931)

LEBENSLAUF

Am 23. Mai 1907 wurde ich, Reinhard Janssen, als Sohn des Navigationslehrers Hemme Janssen und seiner Ehefrau Jakobine, geb. Buse, in Geestemünde geboren. Nach dem Besuch der Realschule in Geestemünde und des Realgymnasiums zu Leer in Ostfriesland bestand ich Ostern 1929 die Reifeprüfung. Ich studierte Zahnheilkunde an den Universitäten Freiburg, Würzburg, Kiel und Erlangen. In Erlangen bestand ich am 31. März 1936 das zahnärztliche Physikum und am 2. August 1939 das Staatsexamen. Seit Januar 1940 studiere ich an der Universität zu Erlangen Medizin.